



# ランタニドトリフラートを触媒とする 2,3-エポキシアルコール類の位置選択的開環反応の開発と応用

著者	中村 大地
号	54
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬博第80号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00125861">http://hdl.handle.net/10097/00125861</a>

## 博士論文要旨

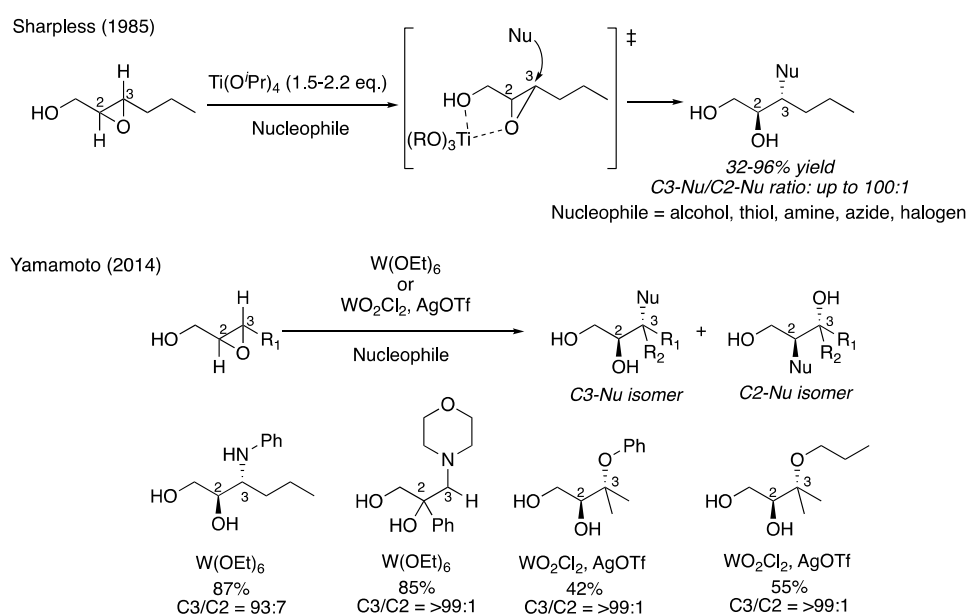
### ランタニドトリフラートを触媒とする 2,3-エポキシアルコール類の位置選択的開環反応の開発と応用

合成制御化学分野

B 6 YD1010 中村 大地

#### 背景・目的

光学活性エポキシアルコールは、アルケニルアルコールの不斉エポキシ化により容易に調製可能であり、その位置選択的な開環反応によって生成物が複数の連続した不斉中心を有する生成物を与えることから、医薬品等の精密有機合成に有用な反応として注目を集めている。1985年 Sharpless らは、Lewis 酸として  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  を用いることで 2,3-エポキシアルコールのアルコールシスが C3 位選択的に進行することを報告した (Scheme 1).<sup>1)</sup> Sharpless らの報告を皮切りに、位置選択的なエポキシアルコールの開環反応の開発が現在まで精力的に行われるようになったが、報告例の多くは化学量論量の酸を要するものであった。また、Sharpless らの手法では、後処理の際に化学量論量のチタン由来の副生物が生じ、その除去が煩雑になるという欠点を有している。2014 年、山本 らは 2,3-エポキシアルコールの開環反応に触媒量のタングステン触媒を用いることで C3 位選択的にアミノリシスやアルコールシスが進行することを報告した。<sup>2)</sup> 山本らの反応は、アミノリシスは高収率で進行するという特徴を有している、しかしアルコールシスは中程度の収率に留まっており、満足できる結果を与えていなかった (Scheme 1)。

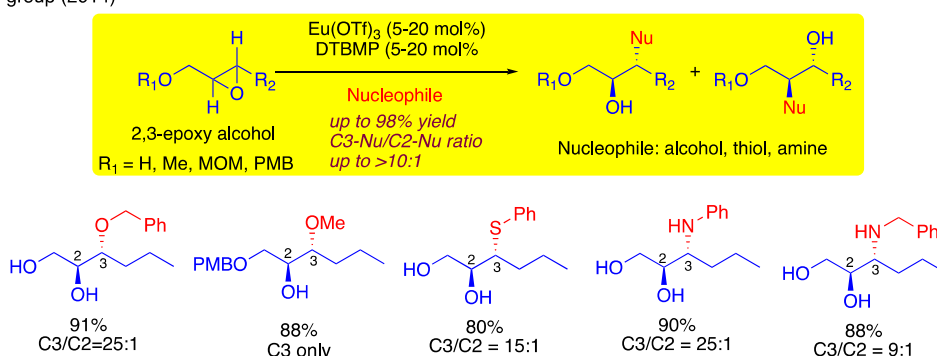


Scheme 1: Sharpless ら及び山本らの報告例

当研究室では、2,3-エポキシアルコールのアルコール、アミン、チオールによる開環反応が、

20 mol%の  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ /DTBMP 存在下、3 位選択的に進行することを見出した(Scheme 2)<sup>3)</sup> この条件は、既存の手法では化学量論量以上要していた酸の量を触媒量まで低減することに成功し、特にアルコリススにおいて高収率かつ高い位置選択性で 3 位付加体を与える。しかし、高価な  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  を 20 mol%用いるため、実用上、触媒量の更なる低減が望まれる。また、前任者の検討において、これまでランタニドと反応性のおよび位置選択性の相関について検討しておらず、その反応性の違いに関しては未知であった。そこで著者は、より反応性に優れたランタニド金属を見出すことができれば触媒量低減の達成も可能なのではないかと考え、ランタニド金属のスクリーニングを行った。その結果、溶媒量の求核剤を用いた際は  $\text{La}(\text{OTf})_3$  が、求核剤を溶媒量に減じた際は  $\text{Sm}(\text{OTf})_3$  や  $\text{Gd}(\text{OTf})_3$  が良い選択性で 3 位付加体を与えるという傾向を見出した。また著者は、触媒量の低減について検討し、1mol%まで低減しても高収率かつ高い位置選択性で 3 位付加体を得ることに成功した。著者は本手法の生物活性物質合成での有用性を実証すべく、クオラムセンシングのアゴニストとなる生物活性物質である(S)-C4-プロポキシ-HDP (**5**)の合成に本手法を適用し、合成研究を行なった。

Our group (2014)

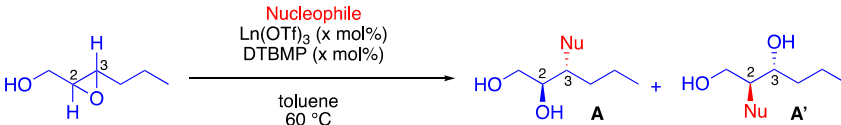
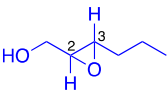
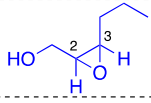
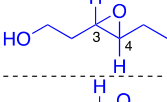
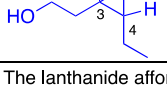


Scheme 2: 当研究室での先行研究

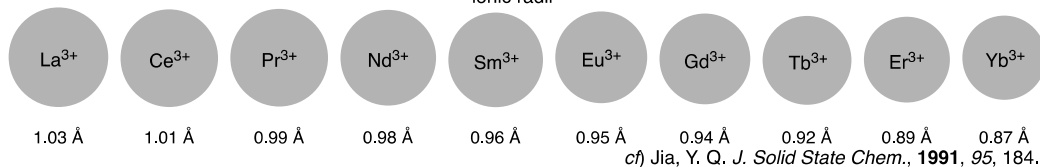
## 第 1 章: 触媒量低減を志向したランタニド金属に関するスクリーニング.

2,3-エポキシアルコールにおいて、アリルアルコールを溶媒量および 10 当量、10 mol%の 2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルピリジン (DTBMP) 存在下、各種  $\text{Ln}(\text{OTf})_3$  (10 mol%) の触媒活性について比較検討を行った。その結果、溶媒量のアリルアルコールを用いた系では  $\text{La}(\text{OTf})_3$  (Table 1, entry 3), 化学量論量のアアルコールでは  $\text{Gd}(\text{OTf})_3$  (Table 1, entry 4)が良い位置選択性で与え、用いる求核剤の量により最適なランタニドが異なる傾向が示唆された。そこで、Table 1 に示す種々の基質と求核剤の組み合わせで検討を実施した結果、2,3-エポキシアルコール基質では溶媒量のアアルコールを用いた系では  $\text{La}(\text{OTf})_3$  (Table 1, entry 3), 化学量論量のアアルコールの系では  $\text{Sm}(\text{OTf})_3$  や  $\text{Gd}(\text{OTf})_3$  が良い選択性で 3 位付加体を与えるという結果が得られ、前述した傾向について一般性が示された。

**Table 1:** ランタニドトリフラートのスクリーニング結果

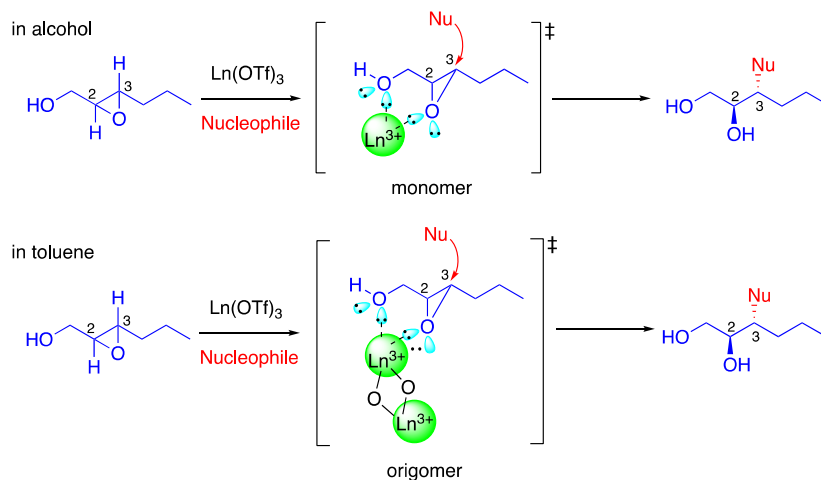
					
substrate	Nucleophile	Ln(OTf) <sub>3</sub> (x mol%) <sup>a)</sup>	yield of <b>A</b> (%)	ratio of <b>A:A'</b>	
	MeOH (0.2 M)	La (5 mol%)	90	25:1	no toluene
	MeOH (10 eq.)	Sm (5 mol%)	68	18:1	
	allyl alcohol (0.2 M)	La (10 mol%)	90	31:1	no toluene
	allyl alcohol (10 eq.)	Gd (10 mol%)	79	25:1	
	benzylamine (2 eq.)	Gd (10 mol%)	67	4:1	no DTBMP
	MeOH (0.2 M)	La (5 mol%)	74	9:1	
	MeOH (0.2 M)	Eu (5 mol%)	88	10:1	
	MeOH (10 eq.)	Eu (5 mol%)	69	6:1	
	MeOH (0.2 M)	Tb (10 mol%)	71	3:1	

a) The lanthanide affording the best regioselectivity is shown.  
ionic radii



同様に、3,4-エポキシアルコールを基質として検討を実施した結果、求核剤の量によらず Eu(OTf)<sub>3</sub> が最適触媒であるという結果が得られた (Table 1, entry 6, 7).

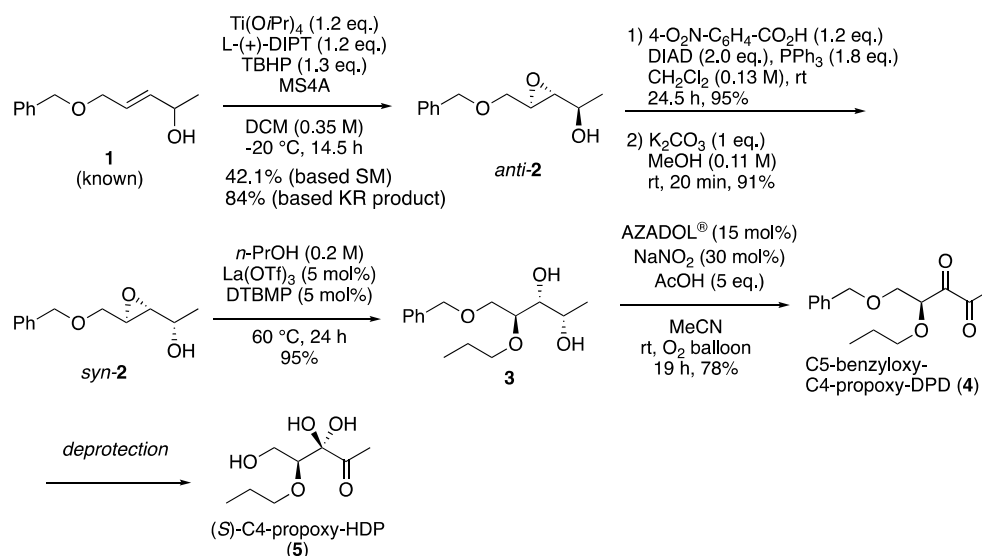
上述の 2,3-エポキシアルコールのアルコールシスの機構に関して、Ln<sup>3+</sup>と 2,3-エポキシアルコールは球対称イオンとの静電相互作用に基づいて配位し、キレーションサイトと Ln<sup>3+</sup>のサイズが丁度良く合致する際に効率的に活性化と考察し、求核剤の量による最適触媒の差異に関しては溶媒量の求核剤を用いた場合は単量体の Ln(OTf)<sub>3</sub> が、求核剤を化学量論量に減じた際は 2 量体またはオリゴマーの Ln(OTf)<sub>3</sub> が反応を触媒するためと考察した (Scheme 3).



**Scheme 3:** 反応機構に関する考察

## 第2章: (S)-C4-プロポキシ-HDP の合成

第1章で開発したランタニドトリフラートを触媒とするアルコリス反応の合成化学的有用性を実証するべく、本反応を鍵工程とした C4-プロポキシ-HDP (**5**)の合成研究を実施した(Scheme 4). 文献既知であるアリルアルコール **1** を Sharpless 不斉エポキシ化に付すことで、エポキシアルコール *anti*-**2** を収率 42%で得た. この *anti*-**2** に対し、光延反応を行い、収率 95%で *syn*-エポキシエステルを得た後、メタノリシスによりエステル部を除去して *syn*-エポキシアルコール *syn*-**2** を収率 91%, 光学純度 95% *ee* で得た. *syn*-**2** に対し、溶媒量 (0.2M)のプロパン-1-オールを、それぞれ 5 mol%の La(OTf)<sub>3</sub>/DTBMP 触媒下、60°C 加熱下アルコリス反応に付し、反応開始から 24 時間で、アルコリス成績体 *anti*-**143** を単離収率 95%, 光学純度 95% *ee* で得た. 得られたジオール *syn*-**3** を、当研究室で見出された有機触媒 AZADOL と NaNO<sub>2</sub>を用いる条件<sup>4)</sup>に付し、酸化反応を行なった結果、AZADOL を 15 mol%, NaNO<sub>2</sub>を 10 mol%用いることで、C5-ベンジルオキシ-C4-プロポキシ-DPD (**142**) を単離収率 74%, 光学純度 >95% *ee* で得た. その後、脱ベンジル化により C4-プロポキシ-HDP (**5**) の生成を確認した.



Scheme 4: (S)-C4-プロポキシ-HDP(**5**)の合成

### References:

- 1) Sharpless, K. B.; Caron, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557.
- 2) Yamamoto, H.; Wang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6888.
- 3) Uesugi, S.; Watanabe, T.; Imaizumi, T.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4408.
- 4) Shibuya, M.; Osada, Y.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497.

## 論文審査結果の要旨

論文提出者: 中村 大地

論文審査委員 (主査): 土井 隆行

論文題目: ランタニドトリフラートを触媒とする 2,3-エポキシアルコール類の位置選択的開環反応の開発と応用

創薬シードとして自然界から見出される生物活性化合物には複数の極性官能基が密に配置した構造を有するものが多数存在する。それ故、当該構造の効率的な構築を可能とする手法の開発は創薬化学における重要課題と位置付けられる。

2,3-エポキシアルコール類は、天然キラルプールのおよびアリルアルコール類の高エナンチオ選択的不斉エポキシ化反応より容易に入手可能なキラルビルディングブロックとして精密有機合成において重用されている。特に酸性条件下でのエポキシドの位置選択的開環反応は、連続した不斉炭素-ヘテロ原子結合を構築する直截的な方法論として汎用されているが、既存の方法の多くは基質と等モル量以上の酸を必要とするため、基質適用性と操作性に本質的な問題を残していた。

本論文の著者は、最近見出された触媒量の $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ とDTBMPを用いる2,3-エポキシアルコールの位置選択的アルコリス反応に潜在する合成化学的機能性に着目して、本反応におけるランタニド金属とアルコリスにおける反応性および位置選択性との相関解明と触媒量の低減を目的として本研究に取り組んでいる。その結果、エポキシアルコールのアルコリスにおいては求核剤として用いるアルコールの当量に依存して最適なランタノイド触媒が異なることを見出している。すなわち、2,3-エポキシアルコールのアルコリスにおいては、溶媒量の求核剤を用いた場合は $\text{La}(\text{OTf})_3$ が、化学量論量の求核剤を用いた場合は $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ が良好な収率および位置選択性で3位付加体を与える一方、3,4-エポキシアルコールにおいては、求核剤の量による最適触媒に差異はなく、4位付加体を優先して与えることを明らかにしている。上述した知見を踏まえ、著者はランタニドトリフラートを触媒とする2,3-エポキシアルコールのアルコリスの位置選択性の発現について、球対称ランタニドイオンとエポキシアルコール基質の量論と静電相互作用に基づく機構を提唱している。さらに著者は、触媒反応条件を精査し、1 mol%という低触媒量で、良好な収率で2,3-エポキシアルコールのC3 位選択的アルコリス反応を実現している。

次いで著者は、先に確立したランタノイドトリフラートを触媒とするアルコリス反応の合成化学的有用性を実証するべく、本反応を鍵工程として、細菌類の遺伝子発現を亢進するクオラムセンシングアゴニスト: C4-プロボキシ-HDP の合成研究を実施している。その結果、市販化合物から Sharpless 不斉エポキシ化を経て3工程でキラルエポキシアルコールを調製し、このものを基質とした $\text{La}(\text{OTf})_3$ 触媒下での*n*-プロパノールによる高C3位選択的アルコリス反応を実現し、続く4工程の変換を経てC4-プロボキシ-HDPの合成に成功している。

以上、本論文は、隣接した極性官能基を有する生物活性化合物の合成に重要な知見を与えるものであり、薬科学の発展に貢献すると期待される。

よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として合格と認める。